Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0823U100181

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 27-03-2023

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Красовська Наталя Ігорівна
2. Krasovska Natalia Ihorivna

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 226

Назва наукової спеціальності: Фармація, промислова фармація

Галузь / галузі знань:

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 24-03-2023

Спеціальність за освітою: фармація

Місце роботи здобувача: Комунальне підприємство «Примула»

Код за ЄДРПОУ: 20492715

Місцезнаходження: просп. Металургів, 7, м. Запоріжжя, Запорізький р-н., Запорізька обл., 69032, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Держадміністрація

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): ДФ 17.600.056

Повне найменування юридичної особи: Запорізький державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010741

Місцезнаходження: проспект Маяковського, буд. 26, м. Запоріжжя, Запорізький р-н., Запорізька обл., 69035, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

Повне найменування юридичної особи: Запорізький державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010741

Місцезнаходження: проспект Маяковського, буд. 26, м. Запоріжжя, Запорізький р-н., Запорізька обл., 69035, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 31.21

Тема дисертації:

1. Карбоксилвмісні ([1,2,4]триазоло[1,5-c]хіназоліни та їх функціональні похідні: синтез, фізико-хімічні властивості та протизапальна активність

2. Carboxyl-containing [1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines and their functional derivatives: synthesis, physicochemical properties and anti-inflammatory activity

Реферат:

1. Дисертаційна робота присвячена спрямованому пошуку нових біологічно активних речовин серед карбоксивмісних хіназолінів, [1,2,4]триазоло-[1,5-c]хіназолінів та їх функціональних похідних з використанням методології in silico, in vitro та in vivo, розробці препаративних методик їх синтезу, вивченню фізико-хімічних властивостей та протизапальної активності, встановленню закономірностей «будова-дія», дослідженню впливу активних сполук на рівень біомаркерів запалення, окресленню напрямків подальшої структурної модифікації та рекомендації найбільш активної сполуки для подальших фармакологічних досліджень. В ході виконання дисертаційної роботи було синтезовано 92 сполуки, для яких проведено дослідження протизапальної активності на базі Навчального медико-лабораторного центру Запорізького

державного медичного університету, кафедр фармакології, фармакогнозії та фармацевтичної ботаніки ЗДМУ, фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології ЗДМУ. Розроблена стратегія пошуку НПЗЗ серед карбоксивмісних хіназолінів, [1,2,4]триазоло[1,5-c]хіназолінів та їх функціональних похідних дозволила виявити ряд закономірностей «структура-активність»: •обов'язковим фактором у прояві високої протизапальної активності (хіназолін 4(3H)-іліден)гідразидів моно-(ди-)карбонових кислот є наявність етоксикарбонільних або карбоксильних груп і, що важливо, подовження лінкерного фрагменту поміж гідразидною та карбоксильною групою на дві або три гомологічні одиниці приводить до зниження активності, а введення до бутиленового фрагменту метильної або циклопентильної груп – до посилення активності; •заміна етоксикарбонільного або карбоксиалкільного фрагменту у відповідних (хіназолін-4(3H)-іліден)гідразидів на етоксикарбонілфеніл- або карбоксифенільний фрагмент не приводить до значного посилення антиексудативної дії, а протизапальна активність у даному ряду зменшується від п-, через о-до м-ізомеру; •перехід до планарних [1,2,4]триазоло[1,5-c]хіназолінів приводить до значної втрати протизапальної активності практично у всіх випадках та не залежно від природи замісників у положеннях 2 та 5 гетероциклу; • зміна планарності циклу, а саме перехід до дикарбоксивмісних 5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-c]хіназолінів, позитивно впливає на протизапальну активність, а посилення активності спостерігається при наявності у положенні 5 карбоксифенільної, у положенні 2 етоксикарбонільної та 4-етоксикарбонілфенільної груп; • анелювання по ребру а 5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-c]хіназолінів піролідинонового циклу з карбоксильною або карбоксиетильною групами в ангулярному положенні 4а приводить до втрати протизапальної активності, не залежно від замісників у положенні 2; • структурна модифікації карбоксильної групи у відповідних ([1,2,4]триазоло[1,5-c]хіназолін-2-іл)алкіл-(арил-)карбонових кислот шляхом введення залишків бензил-(арил-)амінів з «фармакофорними» групами (метокси-, галоген) приводить до посилення протизапальної активності; •«малі молекули», а саме 3-R-2-(5-(2-амінофеніл)-1H-1,2,4-триазоли проявляють значний антиексудативний ефект, який визначається наявністю етоксикарбонільної або карбоксиетильної груп у положенні 3, їх заміна на карбокси- або етоксикарбонілфенільний фрагмент приводить до пониження активності. Проведені дослідження на протизапальну активність дозволили виявити ряд перспективних сполук, які за силою протизапального ефекту конкурують з еталоном-порівняння «Диклофенак натрій» та потребують більш поглибленого вивчення на інших експериментальних моделях запалення, а аналіз взаємозв'язку «структура-активність» серед карбоксивмісних похідних хіназоліну, конденсованих та анельованих аналогів підтвердив важливу роль карбоксильної групи у прояві протизапальної активності та дозволив визначитися з напрямками подальшої структурної модифікації.

2. The present paper devoted to the purposeful search of the biologically active compounds among carboxyl-containing quinazolines, [1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines and their functional derivatives using in silico, in vitro and in vivo methods, elaboration of their preparation methods, studying of their physicochemical properties and anti-inflammatory activity, estimation of "structurebiological activity" correlation, studying of the obtained compounds effects on the level of inflammation biomarkers, evaluation of the promising directions of further structural modification of lead-compounds and recommendation of the most active compounds for advanced studies. Within the framework of present study 92 compounds were synthesized. For obtained compounds study of their anti-inflammatory activity was conducted at the Training Medical and Laboratory Center of ZSMU, department of pharmacology, pharmacognosy and pharmaceutical botany of ZSMU and department of pharmacology and medical formulation with the course of physiology of ZSMU. The elaborated strategy for search of the novel anti-inflammatory agents among carboxyl-containing quinazolines, [1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines and their derivatives allowed to estimate «structure-biological activity» correlations: •it was found that presence of carboxyl and ethoxy carbonyl fragment is essential for manifestation of high anti-inflammatory activity of corresponding (quinazolin-4(3H)-yliden)hydrazides of mono-(di-)carboxylic acids. The prolongation of linker-group between hydrazide and carboxylic fragment per two or three homological units results decreasing of activity. At the same time introduction of methyl and cyclopropyl fragment to butylene moiety results the increasing of anti-inflammatory activity; •the substitution of ethoxycarbonyl or carboxyalkyl fragment in molecule

of corresponding (quinazoline-4(3H)-yliden)hydrazides by ethoxycarbonylphenyl or carboxyphenyl moiety does not lead to the increasing of activity. The anti-inflammatory activity in this group of compounds changes in the series para- > ortho- > meta-; •the conversion to planar [1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines results the loss of the anti-inflammatory activity independently the nature of substituents in positions 2 and 5 of heterocyclic system; •the synthesis of non-planar dicarboxyl-containing 5,6-dihydro[1,2,4]-triazolo[1,5-c]quinazolines is reasonable approach for synthesis of new anti-inflammatory agents. The increasing of activity was observed in case of introduction of carboxyphenyl group to the position 5 and thoxycarbonyl or 4-ethoxycarbonylphenyl fragment to the position 2; • annellation of pyrrolidine cycle with carboxy-group or carboxyethyl moiety at the angular (position 4a) carbon atom to a-side of 5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines results the loss of biological activity independently on the nature of substituents in position 2; •the modification of carboxylic group in the molecules of corresponding ([1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-yl)alkyl-(aryl-)carboxylic acids via introduction of moieties of benzyl-(aryl-)amines with «pharmacophore» groups (methoxygroups, halogens) leads to the improvement of anti-inflammatory activity; •the «small molecules», namely 3-R-2-(5-(2-aminophenyl)-1H-1,2,4-triazoles reveal significant anti-exudative activity. The presence of ethoxycarbonyl or carboxyethyl groups in position 3 is essential for presence of biological activity. The substitution of abovementioned fragments by carboxyphenyl or ethoxycarbonylphenyl moieties leads to the decreasing of activity. The conducted studies for anti-inflammatory activity allowed to detect the series of the promising compounds that by the level of pharmacological effect competes with reference drug Sodium Diclophenac and require the advanced studies on other experimental models. The analysis of “structure-biological activity” correlations that was conducted for carboxyl-containing quinazolines and their condensed derivatives proved the essential role of carboxylic group for manifestation of anti-inflammatory activity and allowed to determine the promising directions of structural modification.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:

Підсумки дослідження:

Публікації:

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації:

Зв'язок з науковими темами:

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Коваленко Сергій Іванович
2. Kovalenko Serhii Ivanovych

Кваліфікація: д.фарм.н., 15.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Логойда Лілія Святославівна
2. Lohoida Liliia Sviatoslavivna

Кваліфікація: д. фармац. н., 15.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Лесик Роман Богданович
2. Lesyk Roman Bohdanovych

Кваліфікація: д.фарм.н., 15.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Іванченко Дмитро Григорович
2. Ivanchenko Dmytro Hryhorovych

Кваліфікація: д. фармац. н., 15.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Гоцуля Андрій Сергійович
2. Hotsulia Andrii Serhiiovych

Кваліфікація: д. фармац. н., 15.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради Каплаушенко Андрій Григорович

Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні Каплаушенко Андрій Григорович

Відповідальний за підготовку облікових документів

Реєстратор

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності

Юрченко Т.А.